

· 临床研究与应用 ·

含聚乙二醇脂质体多柔比星的CHOP样方案治疗初治老年晚期弥漫大B细胞淋巴瘤的II期临床研究*

桂琳 石远凯 杨建良 刘鹏 秦燕

摘要 目的:评价含聚乙二醇脂质体多柔比星(PLD)的CHOP样方案治疗初治老年晚期弥漫大B淋巴瘤(DLBCL)的疗效和安全性。方法:2011年11月至2014年3月共入组30例患者,中位年龄70(63~80)岁,24例(80.0%)国际预后指数 ≥ 3 分;21例联合应用利妥昔单抗。进行前瞻性II期临床研究,以含PLD的CHOP样方案治疗初治老年晚期DLBCL。PLD剂量为30 mg/m²,环磷酰胺、长春新碱和强的松采用标准CHOP方案中的剂量。CD20阳性的患者可联合利妥昔单抗,计划完成6个周期。结果:客观缓解率为86.7%,其中完全缓解率为66.7%。中位随访20.1(0.7~38.5)个月,18个月总生存率及无进展生存率分别为82.4%及70.1%。主要不良反应为中性粒细胞减少。24例(80.0%)发生3~4级中性粒细胞减少。研究中患者左室射血分数及血清肌钙蛋白T无显著变化。4例(13.3%)在PLD输注后新发无症状性心电图异常。结论:含PLD的CHOP样方案是治疗初治老年晚期DLBCL患者毒性可接受的备选方案,缓解率较高,心脏安全性较好。

关键词 聚乙二醇脂质体多柔比星 弥漫大B细胞淋巴瘤 老年 心脏毒性

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20141732

Pegylated liposomal doxorubicin in CHOP regimen for untreated elderly patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study

Lin GUI, Yuankai SHI, Jianliang YANG, Peng LIU, Yan QIN

Correspondence to: Yuankai SHI; E-mail: syuankai@cicams.ac.cn

Department of Medical Oncology, Cancer Institute/Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021, China

This work was supported by the Chinese National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2011AA02A110), the Chinese National Major Project for New Drug Innovation (No. 2012ZX09303012), and the Beijing Hope Run Fund Project of Cancer Foundation of China (No. LC2011B28)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in CHOP regimen for untreated elderly patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** In a prospective phase II study, we analyzed the feasibility of PLD-modified CHOP regimen in elderly patients with advanced stages of DLBCL. PLD was administered at 30 mg/m² in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone at standard doses every 21 d for six cycles. CD20 positive patients were given option for rituximab treatment. **Results:** From November 2011 to March 2014, 30 patients with a median age of 70 years (range: 63 to 80) were enrolled in this study. Up to 24 cases (80.0%) obtained an International Prognostic Index of ≥ 3 . The overall response rate was 86.7%, and the complete remission rate was 66.7%. With a median follow-up of 20.1 months, the 18-month overall and progression-free survival rates were 82.4% and 70.1%, respectively. The main toxicity was neutropenia, reaching grades 3 to 4 in the 24 cases (80.0%). No significant changes existed in patients' left ventricular ejection fraction and serum troponin-T during the study. Four patients (13.3%) showed asymptomatic abnormal changes in electrocardiogram after PLD infusion. **Conclusion:** CHOP regimen with PLD is an effective alternative for the treatment of DLBCL in elderly patients, exhibiting an acceptable toxicity.

Keywords: pegylated liposomal doxorubicin, diffuse large B-cell lymphoma, elderly, cardiac toxicity

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)亚型,占NHL新发

病例的30%~40%,约一半以上的患者为60岁以上的老年人。

CHOP方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼

作者单位:中国医学科学院,北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所内科,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室(北京市100021)

*本文课题受国家高技术研究发展计划课题(863计划)(编号:2011AA02A110)、“十二五”重大新药创制科技重大专项课题(编号:2012ZX09303012)和中国癌症基金会北京希望马拉松基金课题(编号:LC2011B28)资助

通信作者:石远凯 syuankai@cicams.ac.cn

松)是治疗DLBCL的一线标准化疗方案,联合应用利妥昔单抗可进一步提高疗效。CHOP方案的重要组成部分之一多柔比星(doxorubicin, adriamycin, ADM),可引起严重的心脏毒性,主要表现为心律失常、心肌炎和心功能减退。多柔比星诱发心脏毒性的危险因素包括:高龄,高血压,心脏疾病病史,血药峰浓度高以及多药联合治疗^[1-2]。晚期DLBCL患者需化疗6~8个周期,老年患者心脏生理功能退化、常合并心血管基础疾病,心脏毒性发生风险高,治疗中常被迫降低化疗药物剂量,导致完全缓解率由60%~80%降至30%~60%^[3-4]。因此,有必要进一步研究较传统化疗方案更为低毒、高效的新方案以进一步提高疗效。

聚乙二醇脂质体多柔比星(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)是ADM的一种新剂型,系将ADM包封于表面结合有甲氧基聚乙二醇的脂质体微粒中。包括NHL在内的肿瘤组织因血管渗透性高,对PLD摄取更多^[5]。与游离ADM相比,PLD心肌药物分布减少且心肌药物峰浓度减低,心脏毒性降低;此外,PLD不会被巨噬细胞和单核细胞吞噬,血浆半衰期更长^[6]。多项临床试验证实:在卡波氏肉瘤和多种实体瘤中,尤其在乳腺癌中,PLD较游离ADM心脏毒性降低,至少疗效相当^[7-8]。

国外多项研究显示以PLD替代CHOP方案中的游离ADM治疗老年侵袭性淋巴瘤心脏毒性降低,并可能改善疾病控制^[9-14]。我国目前缺乏相应的前瞻性临床研究结果。本研究对含PLD的CHOP样方案治疗初治老年晚期DLBCL进行了初步探索,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 患者一般特征

2011年11月至2014年3月共入组30例患者,男:女=11:19,患者一般特征见表1。患者中位年龄70(63~80)岁。24例(80.0%)患者为中高危或高危(IPI评分 ≥ 3 分)。主要合并疾病如下:高血压18例(60.0%),冠状动脉粥样硬化性心脏病12例(40.0%),心律失常2例,慢性肾功能不全1例。30例患者均CD20阳性,其中21例患者联合利妥昔单抗治疗。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究为前瞻性、单臂、开放II期临床研究,旨在初步评价含PLD的CHOP样方案治疗初治老年晚期DLBCL患者的安全性和疗效。本研究通过中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会批准(批文号:CH-LYM-005)。

1.2.2 入组和排除标准 入组标准:1)初治的经病理学确诊的III/IV期DLBCL,病理分类诊断方法参照WHO淋巴造血系统肿瘤病理分类标准(2008年)。

2)年龄60~80岁。3)ECOG评分 ≤ 2 分。4)有客观可测量的肿瘤病灶。5)纽约心脏学会心脏功能分级 ≤ 1 级;在入组前的6个月内无不稳定心性绞痛或心肌梗塞、无药物治疗无法控制的症状性心律失常发作,无临床活动性的其他心脏疾病;左室射血分数 $\geq 50\%$ 。6)肝、肾、骨髓功能大致正常。7)预期寿命 > 3 个月。8)签署知情同意书。

表1 患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of the 30 patients

Characteristic	No. of patients (%)
Age (years)	
60-64	2 (6.7)
65-69	12 (40.0)
70-74	15 (50.0)
75-80	1 (3.3)
Stage	
III	20 (66.7)
IV	10 (33.3)
ECOG	
0-1	27 (90.0)
≥ 2	3 (10)
Bsymptoms	14 (46.7)
Bulky disease	6 (20.0)
IPI	
0-1	—
2	6 (20.0)
3	18 (60.0)
4-5	6 (20.0)
Co-morbidity	
Hypertension	16 (60.0)
Coronary atherosclerotic heart disease	12 (40.0)
Arrhythmia	2 (6.7)
Type 2 diabetes mellitus	8 (26.7)
Hepatic cirrhosis	2 (6.7)
Chronic renal insufficiency	1 (3.3)

排除标准:1)仅有不可测量的病灶。2)中枢神经系统受侵。3)大于20%淋巴瘤细胞的骨髓侵犯。4)有皮质激素的禁忌症。5)其他未控制的严重的内科疾患。6)近5年中有其他恶性肿瘤病史,已治愈的皮肤基底细胞癌、皮肤鳞状细胞癌和子宫颈原位癌除外。7)合并获得性免疫缺陷综合征。8)同时采用其他试用药物或正在参与其他临床试验。

1.2.3 化疗方案、延迟给药和剂量调整 化疗方案:环磷酰胺(CTX)750 mg/m²静脉输注d1,PLD(盐酸多柔比星脂质体注射液,上海复旦张江生物医药股份有限公司)30 mg/m²静脉输注d1,长春新碱(VCR)1.4 mg/m²(最大剂量2 mg)静脉输注d1,强的松100 mg

口服d1~5, 21d/周期,共6个周期。CD20阳性的患者可联合利妥昔单抗375 mg/m²静脉输注d0。

除脱发以外的毒性不能按时恢复到1度或基线水平时,推迟下个周期治疗(最多2周)。首次出现4级NEUT减少时,下个周期化疗第6天起预防性应用重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF);再次出现4级NEUT减少时,CTX及PLD剂量下调25%;如仍发生4级NEUT减少,CTX及PLD剂量继续下调25%。出现心力衰竭的临床症状,或左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<50%且较基线下降≥10%,或LVEF≥50%且较基线下降≥20%,停用PLD。出现2级神经毒性时,下一个周期剂量VCR下调25%,如果2级神经毒性持续,再下一个周期停用VCR。出现3~4级肝脏毒性,对症治疗并且CTX及PLD剂量分别下调50%。

1.2.4 分期 按修订后的Ann Arbor标准分期。治疗前行体格检查,血常规、生化指标检测,颈胸、腹盆CT和骨髓细胞学检查。计算国际预后指数(international prognostic index, IPI)。

1.2.5 不良反应评价 根据美国国立癌症研究所常见毒性分级标准4.0版(CTCAE 4.0)对治疗相关不良反应进行分级。每周期PLD给药前、给药结束后即刻及化疗周期第8天行血清肌钙蛋白T检测(troponin-T, TnT)及12导联心电图(electrocardiogram, ECG)检查;化疗前、第3个周期末及第6个周期末和化疗结束后3个月行心动超声测定LVEF。

1.2.6 疗效评价及随访 采用1999年国际工作组标准(IWC)评价临床疗效,分为完全缓解(complete remission, CR)、不确定的完全缓解(complete remission unconfirmed, CRu)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(overall response rate, ORR)为CR+CRu+PR所占的比例。治疗中每2个周期复查颈胸及腹盆CT,必要时复查骨髓细胞学检查,评价为CR、CRu或PR者可继续化疗,最多行6个周期化疗。治疗结束后,2年内每3个月随访1次,2年后每6个月随访1次,5年后每年随访1次或临床需要时随访。

1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0软件进行数据分析。总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(progression-free survival, PFS)自化疗首日开始计算,OS截至死亡或末次随访时间,PFS截至肿瘤复发、进展或死亡或末次随访时间。生存分析采用Kaplan-Meier法,采用Wilcoxon符号秩检验比较基线和其他时间点LVEF、TnT检测值的差异。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况

全组30例患者共完成161个周期含PLD的CHOP样方案化疗,平均5.4个周期,中位化疗周期数为6(1~6)个周期。

6例患者未能完成6个周期化疗:病变缓解不理想4例,不良反应所致2例(3级消化道出血和肺部感染各1例)。6例患者进行化疗药物剂量调整:1例因4级NEUT减少予CTX及PLD减量共3个周期,2例因2级周围神经毒性予VCR减量共4个周期。

2.2 疗效评价

30例患者均进行系统疗效评价,其中CR及CRu共20例(66.7%),PR 6例(20.0%),SD 4例(13.3%),无PD患者,ORR为86.7%。

2.3 生存分析

截至末次随访时间2014年7月1日,6例患者因疾病进展死亡,1例患者因解救化疗不良反应死亡,其余23例患者均存活。全组患者的中位随访时间为20.1(0.7~38.5)个月,18个月OS和PFS率分别为82.4%及70.1%。

2.4 一般不良反应

30例患者均至少完成1个周期治疗,均可评价不良反应,研究中无治疗相关死亡,患者不良反应情况见表2。

表2 不良反应发生情况 (n=30)

Table 2 Adverse events during treatment (n=30)

Adverse events	Number of any grade (%)	Number of grade 3 or 4 (%)
Hematological toxicity		
Neutropenia	26 (86.7)	24 (80.0)
Anemia	15 (50.0)	2 (6.7)
Thrombocytopenia	5 (16.7)	0
Non-hematological toxicity		
ALT/AST	6 (20.0)	0
Blood bilirubin increased	1 (3.3)	0
Nausea	11 (36.7)	0
Vomiting	6 (20.0)	0
Mucositis	3 (10.0)	0
Gastrointestinal hemorrhage	1 (3.3)	1 (3.3)
alopecia	23 (76.7)	-
Palmar-plantar erythrodysesthesia	3 (10.0)	0
Peripheral sensory neuropathy	20 (66.7)	0
Fatigue	24 (80.0)	2 (6.7)
Infusion related reaction	2 (6.7)	0
Paroxysmal atrial tachycardia	3 (10.0)	0
Atrioventricular block first degree	1 (3.3)	0
Lung infection	1 (3.3)	1 (3.3)

研究中的主要不良反应为中性粒细胞(neutrophil, NEUT)减少。共24例患者(80.0%)发生3~4级NEUT减少,其中17例(56.7%)为3级,7例(23.3%)为4级,出现3~4级NEUT减少的化疗周期数占总化疗周期数的18%。1例患者(3.3%)发生3级肺炎,另1例患者(3.3%)发生中性粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)。

3例(10.0%)患者发生PLD相关1级手足皮肤反应,3例(10.0%)发生PLD相关1~2级口腔黏膜炎,对症治疗后好转。1例既往有慢性肾功能不全病史的患者在第1个周期化疗第7天出现强的松可能相关的3级消化道出血,对症治疗后缓解,但患者不愿进行进一步治疗,后因疾病进展死亡。

2.5 心脏毒性

研究中未见充血性心力衰竭、急性心肌梗死及严重心律失常,无患者因PLD导致的心脏毒性终止

治疗。

每个周期PLD治疗前、治疗后结束即刻及化疗周期第8天TnT水平无显著变化。5例患者因疾病早期进展更换方案、1例因死亡未行化疗后LVEF测定,共24例患者进行了化疗前后LVEF的评估(表3)。化疗前中位LVEF为61%(57%~65%),3个周期末为62%(58%~66%),6周期末为60%(56%~64%),治疗结束后3个月为60%(55%~64%),治疗后各时间点检测值与化疗前相比均无显著性差异(均 $P>0.05$);治疗中无LVEF下降 $>10\%$ 者,无LVEF $<50\%$ 者。

30例患者在每个周期PLD输注前后均行ECG检查。PLD输注后4例(13.3%)患者新发ECG异常:阵发性房性心动过速3例,1度房室传导阻滞1例。这4例患者均无不适症状,未行特殊治疗,化疗周期第8天重复ECG均恢复至治疗前状态。

表3 研究期间左室射血分数(LVEF)及血清肌钙蛋白T(TnT)的变化(中位值)

Table 3 Left ventricular ejection fraction (LVEF) and serum TnT during the study (median value)

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Three months after the treatment
LVEF (%)	61	—	62	—	—	60	61
TnT (ng/mL)							—
Before PLD infusion	0.004	0.005	0.005	0.004	0.003	0.003	—
After PLD infusion	0.006	0.005	0.004	0.003	0.003	0.004	—
The eighth day of the cycle	0.004	0.004	0.005	0.004	0.004	0.004	—

3 讨论

基于ADM的CHOP方案是DLBCL一线化疗的金标准。老年患者中CHOP方案的应用常受限于ADM的心脏毒性,需探索低毒高效的新方案。PLD是ADM的新剂型,其较游离ADM最大的优势是心脏毒性明显降低,并且可能更有效地抑制肿瘤生长和转移,从而提高疗效。在老年NHL患者中,PLD的上述特性可能与在可接受的毒性风险下改善预后相关。

首先进入临床应用的PLD为Doxil®/Caelyx™(商品名:凯莱),目前已报道的PLD用于治疗恶性淋巴瘤的数据均来源于凯莱的相关研究^[9-16]。2002年Martino等^[10]报道了一项前瞻性II期临床研究结果:33例初治的老年DLBCL接受以PLD(每3周30 mg/m²)为基础的CHOP方案治疗,ORR为64%,CR率为49%,3~4级NEUT减少的发生率为64%,未见心脏毒性。2006年Zaja等^[13]报道了含PLD(每3周30 mg/m²)的R-CHOP方案治疗初治老年DLBCL的结果,共入组30例患者,ORR为76%,CR率为59%,预期2年无事件生存(event-free survival)和OS分别为65.5%和68.5%,3~4级NEUT的发生率为86%。近期Schmitt

等^[14]报道了以含PLD的R-CHOP方案治疗21例具有心脏危险因素的NHL患者的结果。ORR和CR率分别为85%和40%,25%患者出现手足皮肤反应。PLD剂量 $>$ 每周15 mg/m²与 \leq 每周15 mg/m²相比,患者的EFS无显著差异,考虑因PLD剂量增加后,手足皮肤反应的发生率增加,治疗中断增多所致。PLD相关的手足皮肤反应与剂量相关,目前尚无有效的预防及治疗措施,生产者推荐PLD剂量强度不应超过每周11~12.5 mg/m²^[10]。

本组患者均为晚期DLBCL患者,IPI评分在3分以上的患者达80.0%,需要进行标准剂量的化疗以提高完全缓解率并改善预后。然而本组患者中位年龄70岁,60.0%患者有心血管基础疾病,发生心脏毒性的风险高,很多患者难以耐受标准剂量的含游离ADM的CHOP方案治疗。本研究以上海复旦张江生物医药股份有限公司出品的PLD替代CHOP方案中的游离ADM进行治疗。在乳腺癌患者中进行的人体比较药代动力学试验显示该药物与凯莱的各项药代参数和不良反应的程度及发生率均差异无统计学意义,在本研究中PLD剂量采用每3周30 mg/m²。30例

患者中21例联合应用利妥昔单抗, ORR为86.7%, CR率为66.7%, 18个月OS及PFS率分别为82.4%及70.1%, 疗效及短期生存与国外类似研究相近。本研究中的主要不良反应为NEUT减少。80.0%患者(24/31)发生3~4级NEUT减少, 其中1例患者(3.3%)发生3级肺部感染, 并导致治疗停止, 另1例发生FN。国外以PLD替代游离ADM治疗老年侵袭性淋巴瘤的研究中, 3~4级NEUT减少的发生率为30%~86%^[10,13-14], 其中在Schmitt等^[14]的研究中, 21例患者中4例因FN入院; 而有的研究中未见3级以上NEUT减少^[9,11-12], 可能与不同研究间患者个体差异大所致。老年侵袭性NHL患者接受CHOP样方案治疗3~4级NEUT减少的发生率为50%~80%, 在该人群中进行预防性rhG-CSF治疗可降低FN的风险。本研究未见症状性心脏毒性, 定期监测LVEF及TnT无显著变化, 与国外类似研究结果一致^[17]。本研究13.3%的患者(4/30)在PLD输注后新发ECG异常, 表现为阵发性房性心动过速和房室传导阻滞, 未行特殊治疗, 化疗周期第8天复查ECG均恢复至治疗前状态。国外PLD相关研究均未行ECG监测。我国郭博等^[15]以含PLD的方案治疗高龄NHL的研究中, 心脏毒性也主要表现为轻度ECG异常, 包括异位心律、传导异常和ST-T改变, 总发生率14.7%, 与本研究相仿。

综上所述, 这项小样本的研究显示含PLD的CHOP样方案是老年晚期DLBCL患者毒性可接受的备选方案, 完全缓解率较高, 心脏安全性较好。应进行前瞻性随机对照临床试验进一步评价其治疗老年侵袭性淋巴瘤患者的疗效和安全性。

参考文献

- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure[J]. *Ann Intern Med*, 1979, 91(5):710-717.
- Singal PK, Iliakovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(13):900-905.
- Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, et al. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(12):1838-1844.
- d'Amore F, Brincker H, Christensen BE, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A study of 602 patients aged 70 or older from a Danish population-based registry. The Danish LYEO-Study Group[J]. *Ann Oncol*, 1992, 3(5):379-386.
- Forssen EA, Coulter DM, Proffitt RT. Selective in vivo localization of daunorubicin small unilamellar vesicles in solid tumors[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(12):3255-3261.
- Theodoulou M, Hudis C. Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: greater cardiac safety versus conventional doxorubicin[J]. *Cancer*, 2004, 100(10):2052-2063.
- Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(7):2445-2451.
- O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX™ /Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3):440-449.
- Avilés A, Neri N, Castaneda C, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin in Combination Chemotherapy in the Treatment of Previously Untreated Aggressive Diffuse Large-B-Cell Lymphoma[J]. *Med Oncol*, 2002, 19(1):55-58.
- Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study[J]. *Haematologica*, 2002, 87(8):822-827.
- Tsavaris N, Kosmas C, Vadias M, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin in the CHOP Regimen for Older Patients with Aggressive (Stages III/IV) Non-Hodgkin's Lymphoma[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(3):1845-1848.
- Visani G, Guiducci B, D'Adamo F, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (CDOP) plus rituximab is effective and well tolerated in poor performance status elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(3):477-479.
- Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(10):2174-2180.
- Schmitt CJ, Dietrich S, Ho AD, et al. Replacement of conventional doxorubicin by pegylated liposomal doxorubicin is a safe and effective alternative in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma patients with cardiac risk factors[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(3):391-397.
- Guo B, Zhu HL, Li SX, et al. Clinical study of doxorubicin hydrochloride liposome-containing regimens on elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Zhonghua Bao Jian Yi Xue Za Zhi*, 2009, 11(4):272-274. [郭博, 朱宏丽, 李素霞, 等. 脂质体阿霉素为主方案治疗高龄的临床非霍奇金淋巴瘤的研究[J]. *中华保健医学杂志*, 2009, 11(4):272-274.]
- Fan Y, Lin NM, Luo LH, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of pegylated liposomal doxorubicin combination (CCOP) chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphomas[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(3):408-414.
- Zinzani PL, Pavone E, Storti S, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Blood*, 1997, 89(11):3974-3979.

(2014-11-06收稿)

(2015-01-13修回)

(编辑:郑莉)

作者简介



桂琳 专业方向为恶性淋巴瘤的临床治疗及转化研究。
E-mail: guilindocor@126.com